ANTITUBERCULEUX

Historique

- Depuis l'antiquité, la tuberculose est présente dans le bassin méditerranéen : en témoignent les séquelles de tuberculose du rachis sur une momie égyptienne de la XXIème dynastie, ainsi que les traces d'établissement "sanatoriaux" pour phtisiques en Egypte 1000 ans avant l'ère chrétienne.
  Du 8ème au 19ème siècle, les migrations humaines entre las pays du Maghreb et ceux du moyen orient, l'arrivée au Maghreb des réfugiés de l'Andalousie ont favorisé en Algérie à la fois l'entretien de la maladie et la diffusion des connaissances empiriques de l'époque.

- Parmi les anonymes, certains sont célèbres, ainsi :
- Mohamed BELOUIZDAD,

  mort en sanatorium en 1952



- L’écrivain Albert CAMUS



- Le président Mohamed BOUDIAF traité et opéré pour tuberculose en 1950

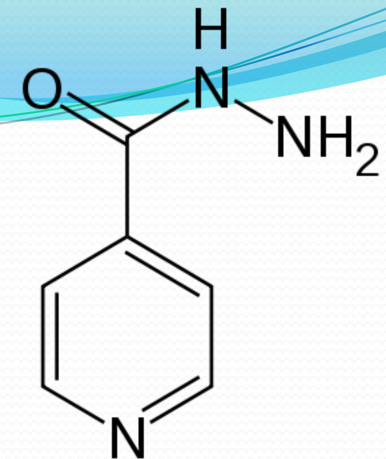


Les médicaments essentiels utilisés en Algérie sont au nombre de cinq :

- L’isoniazide (H)
- La rifampicine (R)
- La streptomycine (S)
- Le pyrazinamide (Z)
- L’éthambutol (E)

IZONIAZIDE (H)

- Activité **bactéricide élective sur le BK**
- Agit sur les **BK intracellulaire.**
- **Inhibe la biosynthèse des acides mycolitiques** qui sont les constituants importants de la paroi cellulaires mycobactérienne.
- Comme les acide mycolitiques ne se retrouvent que dans les mycobactéries, cette action pourrait expliquer le degré élevé de sélectivité de l'activité antimicrobien- -ne de l'isoniazide.



IZONIAZIDE (H)

- Absorption digestive: bonne
- Bonne diffusion dans le LCR
- Métabolisme: Acétylation (contrôle génétique).
- Acetylation rapide; T1/2 : 1h ½
- AL: T ½: 3h.
- Pas de répercussion thérapeutique en cas d'administration continue.
- Élimination : urinaire.

- **PRÉCAUTION:**
- IH; IR; épileptie; alcoolisme; allaitement.

- **CONTRE-INDICATIONS**
- - Hypersensibilité connue à l'izoniazide.
- - Insuffisance hépatique majeure, association au niridazole, polynévrite, antécédents psychiatriques.

Effets indésirables

- Peuvent dépendre en partie de la vitesse d'acétylation et des antécédents du malade. En général, bonne tolérance vu son index thérapeutique élevé.
- **Troubles digestives** : nausées, vomissements, douleurs épigastriques ;
- **Troubles hépatiques** : élévation relativement fréquente des transaminase
- rares hépatites aiguës (avec ou sans ictère), certains pouvant être sévères.
- L'hépatotoxicité est accrue par association avec la rifampicine : par un mécanisme d'induction enzymatique.

- **Troubles neurotoxiques** :
- Neuropathies périphériques : Polynévrite avec atteinte sensitive des extrémités
- **Divers**
- Réactions allergiques, syndromes lupiques, arthralgies.

LA RIFAMPICINE

- **Activité antibactérienne**

➢ La rifampicine: activité bactéricide.

➢ Son mécanisme d’action se traduit par l’inhibition de l’activité ARN polymérase qui synthétise l’ARN messager à partir de son modèle ARN nucléaire.

- **Résorption : Bonne par voie orale.**
- **Pic sanguin en 2 à 4 heures, si elle est absorbée à jeun et à distance des repas,** sinon la résorption est retardée.

- **Diffusion : fixation aux protéines plasmatiques est de 75%.**
- **La diffusion est excellente,** mais elle est bonne dans le poumon, suffisante dans le LCR, le caséum et les cavernes.
- **sauf dans les organes** riches en lipides (SNC) et dans les épanchements,

- **Transformation : La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique du système microsomal oxydatif**
- hépatique, elle induit son propre métabolisme. Sa demi-vie passe de 6 heures le premier jour d'administration à 3-4 heures au septième jour. Elle peut augmenter la catabolisme hépatique de certains médicaments associés et compromettre leur efficacité (quelques cas de grossesse survenant malgré une contraception oestroprogestative bien suivie lors de l'administration de rifampicine).

- **Elimination : La rifampicine subit une élimination biliaire et un cycle entérohépatique,**

Elimination

-
- par les fèces,
- l'urine (20%),
- la salive,
- Les larmes,

- TOUS COLORÉS EN ROUGE ORANGÉ

Contre-indications



- - Porphyries: présence, dans l'organisme, de quantités
- massives de porphyrines, molécules précurseurs de l'hème (partie non-protéique de l'hémoglobine). Elle est provoquée par un trouble du métabolisme des dérivés pyrroliques).douleurs abd et troubles neuro psychiques graves.
- Grossesse (1er trimestre)
- Obstruction des voies biliaires
- Insuffisance hépatique sévères

Effets indesirables

- Bonne tolérance mais quelques incidents digestifs (nausées, vomissements…)
- **Accidents hépatiques: Pendant le premier mois de traitement, simple modification biologique (augmentation** des transaminases) ou ictère important (les signes digestifs donnent l'alarme).
- **Manifestations immuno-allergiques cutanées, les leucopénies et thrompbopénies, les** céphalées ou vertiges, possibilité de maladie allergique avec malaises, frissons, myalgies, néphrite aiguë et présence d'anticorps sériques antirifampicine.
- tératogènes (chez l'animal).

STREPTOMYCINE

- **Activité antibactérienne**
- Premier antibiotique antituberculeux (1947), la streptomycine fait partie du groupe des aminosides. Elle présente
- des propriétés pharmacologiques analogues aux autres aminosides.
- **Effets indésirables**
- - Atteinte cochléo- vestibulaire et rénale en particulier

PYRAZINAMIDE (Z)

- **1- Activité antibactérienne**
- Le pyrazinamide possède une action bactéricide sur les BK intracellulaire à croissance lente en milieu acide.
- **2- Pharmacocinétique**
- Administré en per os, il est bien résorbé, non lié aux protéines plasmatiques, il diffuse bien dans tous les tissus,
- est en grande partie transformé en un métabolite actif (acide pyrazinoique) qui est éliminé presque exclusivement
- par le rein. La demi-vie du pyrazinamide est d'environ 9 heures.



CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance hépatique et/ou rénale,
- Grossesse,
- Porphyrie.

EFFETS INDÉSIRABLES

- Nausées, vomissement, anorexie.
- Hépatite dose dépendante, Hépatite fulminantes en cas d'associations avec d'autres médicaments hépatotoxiques.
- Elévation de l'uricémie avec arthralgie et risque de crise de goutte
- Allergie avec fièvre, rash cutanés, anémie.
- Photosensibilisation,

ETHAMBUTOL

- **Activité antibactérienne**
- Activité bactériostatique,

- **Pharmacocinétique**
- La résorption digestive est importante 80% et rapide, le pic des concentrations sanguines se situant entre 2 et 4h.

- Bonne diffusion : les taux tissulaires pulmonaires peuvent atteindre 5 à 9 fois les concentrations sériques.
- Au niveau du LCR les concentrations atteignent la moitié de la concentration sérique.
- Diffuse dans le placenta mais pas dans le lait maternel.
- T1/2: 6 à 8 heures, elle est plus longue chez l'insuffisant rénal.

- L'élimination s'effectue essentiellement par une voie urinaire sous forme active (80%) et par les fèces (20%).



- **Contre-indications**
  - Névrite optique
  - Insuffisance rénale grave
- **Effets indésirables :**
  - Troubles oculaires variés : névrite optique, baisse de l'acuité visuelle, dyschromatopsie
  - Nécessité de pratiquer un examen ophtalmologique avant le traitement et de pratiquer des contrôle pendant.
  - Exceptionnellement : troubles digestifs divers, anorexie, rash cutanées, allergies, hyperuricémie, leucopénie.

Cycloserine

- La **cyclosérine** est utilisée comme traitement de 2e ligne de la tuberculose (utilisé après l'échec de traitements de première ligne).

- Bien qu'elle soit en principe active contre d'autres bactéries, la cyclosérine n'est pas utilisée dans le traitement d'autres infections que la tuberculose.

ACTIVITÉ ANTIBACTERIENNE

- Agit en inhibant l’incorporation de la D-Alanine dans le mycopeptide des parois cellulaires bacteriennes.

Precautions d’emploi

- Dermatite allergique .
- Troubles neurologiques (réduire la poso).
- Adapter en cas de troubles rénaux.
- Attention aux troubles hémato, hépatiques (faire des tests périodiques)
- Éviter en cas de grossesse.

Contre indications

- Épilepsie
- Dépression
- État anxieux.
- Alcoolisme.
- Porphyrurie.

Effets indésirables

- Neurologiques: céphalées, somnolence, convulsion, psychoses, dépression.
- Anémie mégaloblastique.
- Troubles de la fonction hépatique

Les régimes standardisés de première ligne

- Deux régimes de première ligne
- Ils s'appliquent à la grande majorité des malades, en première intention.

E(etambutol), H(izoniazide),R(rifampicine),Z(pyrazinamide)

1. Le régime **2 EHRZ / 4 HR** : ce régime de première ligne utilisé en Algérie depuis 2002.

2. Le régime **2 HRZ / 4 HR** : Ce régime ne diffère du premier que par l'absence d'éthambutol durant la phase intensive des deux premiers mois. L'efficacité de ce régime a été démontrée par son utilisation régulière depuis 30 ans en Algérie

Le régime standardisé de deuxième ligne

- Le régime : **2SHRZE/1HRZE/5HRE**
- est un régime de 8 mois qui associe :
- streptomycine (S), isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E),

Traitement de 3ème ligne

- **Une phase initiale**: 4 mois (jusqu'à la négativation bactériologique obtenue pendant 2 mois consécutifs), comportant cinq médicaments de réserve, dont
- 4 jamais utilisés: éthionamide, **ofloxacine**, **kanamycine**, **cyclosérine,** associés au **pyrazinamide.**
- Le pyrazinamide, médicaments essentiels, est utilisé dans

  ce régime en raison de la persistance habituelle de son activité, et de son action synergique avec la kanamycine.
- La Kanamycine doit être arrêtée à la fin du 3ème mois en raison de sa toxicité cumulative avec la streptomycine reçue précédemment

- **Une phase d'entretien :** 18 à 20 mois
- 3 médicaments les mieux tolérés, habituellement :
  - Ethionamide,
  - Ofloxacine,
  - Pyrazinamide.